I-123-MIBG

AdreView, iobenguane (^{123}I), injection

Composition

Principes actifs:
Méta-iodobenzylguanidine (^{123}I) (37-481MBq)
lors du calibrage

Excipients:
Hydrogénosulfate d'iobenguane
Hydroxyde de sodium,
Dihydrogénophosphate sodique x $2H_20$,
Hydrogénophosphate sodique x $2H_20$,
Eau pour préparations injectables,
Alcool benzylique (comme stabilisateur)

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution stérile, transparente, aqueuse, contenant de l'iobenguane (^{123}I) et présentant une activité de 37 à 481 MBq

Indications/Possibilités d'emploi

- Localisation scintigraphique de tumeurs dans des tissus dérivés de la crête neurale embryonnaire, p.ex. phéochromocytome, paragangliome, chémodectome, ganglioneurome.
- Objectivation et visualisation de neuroblastomes et surveillance de leur traitement.
- Définition de l'activité nécessaire pour le traitement par l'iobenguane (^{123}I) lors de carcinoïdes ou de cancers médullaires de la thyroïde.
- Examens fonctionnels de la médullo-surrénale (hyperplasie), du myocarde, des glandes salivaires (innervation sympathique) et des poumons (fonction de l'endothélium)

Posologie/Mode d'emploi

ADULTES:
La dose recommandée chez l'adulte (de 70 kg) est de 185 à 370 MBq.
Aucune adaptation du schéma posologique n'est requise chez les patients âgés.

ENFANTS:
- *Chez les enfants de moins de 6 mois*, on recommande une activité de 4 MBq/kg, ne dépassant pas toutefois 40 MBq. Voir aussi sous «Contre-indications».
- *Chez les enfants de 6 mois à 2 ans,* on recommande également une activité de 4 MBq/kg mais on n'injectera toutefois pas moins de 40 MBq.
- *Chez les enfants de plus de 2 ans,* la dose sera définie en fonction du poids corporel d'après le schéma suivant:

Poids (en kg)	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Quantité d'activité (en MBq)	54	76	92	110	124	140	152	162	176

MODE D'EMPLOI:
La scintigraphie est généralement faite 24 à 48 h après l'administration. L'administration est faite exclusivement par injection intraveineuse unique. L'injection intraveineuse doit être faite lentement car une réaction de libération de la noradrénaline des granules de stockage induite par l'iobenguane (^{123}I) pendant l'administration peut provoquer une crise hypertensive. Le patient doit donc être surveillé pendant l'administration de la préparation.

En raison d'une légère désiodation in vivo, la glande thyroïde doit être bloquée 1 jour avant l'administration et jusqu'à 5 jours après l'administration. L'administration de médicaments dont on peut supposer ou dont il est établi qu'ils réduisent l'absorption de l'iobenguane doit être interrompue avant l'examen pendant au moins 3 demi-vies biologiques (voir «Interactions»).

Exposition aux radiations

Administration d'iobenguane (^{123}I) en présence d'un bloc suffisant de la thyroïde, d'après l'ICRP 53:

	Dose de rayons absorbés en mGy/MBq				
			Âge		
Organe	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glande surrénale	0,011	0,015	0,022	0,031	0,051
Paroi vésicale	0,07	0,087	0,13	0,19	0,35
Surface des os	0,076	0,0093	0,015	0,023	0,045
Seins	0,0062	0,0062	0,0098	0,016	0,03
Système digestif					
Paroi gastrique	0,0078	0,01	0,017	0,028	0,051
Paroi de l'intestin grêle	0,0083	0,01	0,017	0,027	0,05
Paroi du côlon supérieur	0,0089	0,011	0,018	0,031	0,056
Paroi du côlon inférieur	0,0077	0,0098	0,016	0,024	0,045
Cœur	0,011	0,014	0,021	0 031	0,056
Reins	0,014	0,017	0,025	0,036	0,06
Foie	0,071	0,089	0,13	0,19	0,34
Poumons	0,016	0,023	0,032	0,048	0,091
Ovaires	0,008	0,001	0,016	0,026	0,047
Pancréas	0,011	0,015	0,025	0,039	0,069
Glandes salivaires	0,017	0,022	0,031	0,045	0,072
Moelle osseuse rouge	0,0092	0,012	0,017	0,025	0,045
Rate	0,02	0,028	0,043	0,066	0,12
Testicules	0,0054	0,0073	0,012	0,02	0,038
Glande thyroïde	0,0042	0,0062	0,01	0,017	0,031
Utérus	0,011	0,014	0,023	0,036	0,065
Autres tissus	0,0065	0,0078	0,012	0,019	0,035
Dose équivalente effective mSv/MBq	0,018	0,023	0,034	0,05	0,09

Contre-indications

- Grossesse
- Allaitement
- Les nouveau-nés et spécialement les prématurés à cause de la teneur en alcool benzylique
- Hypersensibilité à l'un des composants

Mises en garde et précautions

- Les produits radio-pharmaceutiques doivent être utilisés exclusivement par des médecins autorisés par les autorités compétentes. La manipulation et l'administration doivent en tout cas toujours respecter les règles de précaution de la radioprotection.
- Toute dose administrée à un patient *doit* impérativement être mesurée à l'aide d'un activimètre avant l'administration et documentée.
- Une évaluation soigneuse des bénéfices diagnostiques et des risques possibles de l'examen est indiquée chez les patients souffrant des maladies ou troubles fonctionnels suivants: hypertension, thyréotoxicose, glaucome à angle fermé, adénome prostatique avec accumulation d'urine résiduelle, tachycardie paroxystique, arythmie absolue à fréquence élevée, insuffisance rénale sévère, maladies coronariennes et cardiaques, modifications vasculaires athérosclérotiques, cœur pulmonaire, situation métabolique diabétique non équilibrée, hypercalcémie, hypokaliémie.
- Avant l'administration, il faut veiller à avoir à portée de main tous les objets et médicaments nécessaires pour le traitement d'une éventuelle réaction anaphylactoïde.

Interactions

Une réduction de l'accumulation d'iobenguane dans les vésicules de stockage adrénergiques peut être provoquée par les substances suivantes: réserpine, antidépresseurs tricycliques, sympathicomimétiques, labétalol, antagonistes calciques et cocaïne. On doit supposer que ces interactions ne concernent pas seulement l'accumulation physiologique, mais aussi celle dans les tumeurs. C'est pourquoi l'administration de ces médicaments doit être interrompue, selon la littérature, au moins 3 demi-vies biologiques ou une semaine avant l'administration du produit radio-pharmaceutique pour assurer la qualité de l'examen, ne pas réduire sa pertinence diagnostique et éviter que l'on sous-estime la dose atteignable dans la tumeur lors du traitement. L'interruption est plus longue pour les préparations à libération prolongée.
Le recours à des rayons ionisants doit être justifié chez chaque patient par le bénéfice diagnostique attendu. L'activité administrée doit être définie de façon à ce que la dose d'irradiation soit aussi faible que possible tout en permettant d'atteindre les résultats diagnostiques ou thérapeutiques souhaités.

Grossesse / Allaitement

L'administration de méta-iodobenzylguanidine (^{123}I) est absolument contre-indiquée pendant la grossesse. Une grossesse doit être exclue avec certitude avant l'administration.

Allaitement: en raison du risque inconnu pour le nourrisson, la préparation ne doit pas être utilisée pendant la période d'allaitement. Chez une mère qui allaite, on vérifiera avant un examen avec la méta-iodobenzylguanidine (^{123}I) si cet examen ne peut pas être repoussé à une date postérieure au sevrage de l'enfant. Si un examen avec la méta-iodobenzylguanidine (^{123}I) est jugé absolument nécessaire pendant la période d'allaitement, l'allaitement doit être interrompu. L'activité présente dans le lait maternel doit être mesurée et le lait doit être jeté jusqu'à ce que l'on ne mesure plus de radioactivité augmentée. D'autres méthodes d'examen qui n'utilisent pas de rayons ionisants doivent être envisagées.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.
Une altération de ces aptitudes peut également être causée par la maladie de base.

Effets indésirables

Dans des cas isolés, l'administration d'iobenguane (^{123}I) peut provoquer des symptômes d'angine de poitrine, une tachycardie, une hypertension transitoire, une sensation de chaleur et des douleurs

abdominales apparaissant pendant ou juste après l'injection. Ces effets indésirables sont cependant probables que dans le cas d'une injection rapide. Ils régressent en peu de temps (moins d'une heure). Il est également possible dans des cas isolés que des réactions d'hypersensibilité se produisent, pouvant inclure une urticaire, une rougeur faciale, des frissons, de la fièvre, des nausées ou même des réactions anaphylactiques. On observe dans de rares cas des réactions d'hypersensibilité à l'alcool benzylique.
La quantité de méta-iodobenzylguanidine (^{123}I) administrée pour l'examen clinique à des fins de diagnostic est relativement faible. Il faut toutefois songer aux effets potentiels d'une irradiation (risque de cancer ou de dommages génétiques).

Surdosage

Lors de la survenue d'effets d'un surdosage éventuel, ce sont ceux qui résultent de la libération d'adrénaline qui jouent le rôle le plus important. Les effets de l'adrénaline sont généralement de courte durée. Il faut éventuellement prendre des mesures pour baisser la tension artérielle, p.ex. en injectant un alphabloquant d'action rapide (phentolamine), puis en administrant un bêtabloquant (propranolol). À part cela, l'exposition au rayonnement consécutive à l'administration accidentelle d'une activité excessive doit être réduite par une diurèse forcée.

Propriétés / Effets

Code ATC: V09IX01

Propriétés physiques

L'iode-123 est produit par cyclotron et présente une demi-vie physique de 13,2 heures. Il se désintègre en ^{123}ITe en acceptant un électron, avec émission de quanta gamma avec une énergie de 159 keV [83,4 %], 440 keV [0,4 %] et 529 keV [11,4 %]

Pharmacodynamie

L'iobenguane est un analogue du neurotransmetteur noradrénaline et, en même temps, de l'anti-sympathicotonique guanéthidine. Il est capté et stocké, comme la noradrénaline, surtout dans les granules chromaffines des neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique et dans la médullosurrénale. Les inhibiteurs du mécanisme de captation des catécholamines (p.ex. réserpine, antidépresseurs tricycliques) peuvent réduire cette captation. Le mécanisme de captation dans les tissus adrénergiques normaux et transformés dépend d'un mécanisme de transport actif.

Pharmacocinétique

Après l'administration i.v., l'iobenguane est transporté dans la circulation surtout sous forme liée à des cellules (érythrocytes, thrombocytes). Pendant la première minute suivant l'administration, on observe une filtration rénale rapide qui baisse ensuite au bout de quelques minutes. L'accumulation dans le foie et le cœur est également rapide pendant les 5 premières minutes, après quoi elle reste constante jusqu'à 30 minutes environ. À partir d'environ 4 h après l'injection, on observe les concentrations physiologiques les plus élevées dans le foie et de plus faibles concentrations dans le myocarde, la rate et les glandes salivaires ainsi que, de façon transitoire, dans les segments moyens et inférieurs du poumon. La visualisation du côlon varie énormément. Les demi-vies dans les différents organes présentent de très grandes différences interindividuelles. Les valeurs moyennes étaient de 38,8 ± 11 h dans le sang, de 50,7 ± 17 h dans le foie et de 55,1 ± 23 h dans le tissu conjonctif. Chez l'enfant, on a trouvé des demi-vies hépatiques de 8 à 145 h. Pour l'accumulation dans le myocarde, on a constaté une corrélation négative avec le stockage dans les tumeurs et métastases présentant un métabolisme des catécholamines.
L'élimination est essentiellement rénale. Seuls 5 à 15 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines. 11 à 26 % de la dose injectée sont éliminés par voie rénale en l'espace de

3 h. L'élimination rénale est en moyenne de 55 % au bout de 24 h et d'environ 70 à 90 % 4 à 6 jours après l'injection. Environ 1 à 4 % sont éliminés par voie intestinale.
La captation dans la médullosurrénale normale peut parfois être visualisée par iobenguane (^{123}I). Les médullosurrénales hyperplasiques présentent cependant une captation élevée.

Données précliniques

Toxicité aiguë et sub-chronique Dans des expérimentations animales (rats), la DL50 de l'iobenguane non marqué était de 24,3 mg/kg. Le décès des animaux s'est généralement produit pendant l'injection ou peu après celle-ci La quantité maximale de méta-iodobenzylguanidine lors d'une administration de 185 MBq d'iobenguane (^{123}I) est d'environ 0,4 mg, soit au moins 4250 fois plus faible. Une administration i.v. répétée chez des rats et des chiens a provoqué des problèmes respiratoires, une montée de tension et des anomalies des battements de cœur et du pouls.

Toxicité pour la reproduction et tératogénicité
On ne dispose pas encore d'études sur l'embryotoxicité de l'iobenguane (^{123}I) ou sur son passage dans le lait maternel.

Carcinogénicité et mutagénicité
Un potentiel mutagène de la guanéthidine a été décrit dans la littérature. En raison de l'exposition aux radiations due à l'iobenguane (^{123}I), il est impossible d'exclure entièrement des effets mutagènes. On ne dispose pas d'études de carcinogénicité à ce jour.

Remarques particulières

Incompatibilités

Il n'existe pas d'études à ce sujet. Aucun autre médicament ne doit être mélangé à AdreView, iobenguane (^{123}I).

Stabilité

36 heures après le calibrage. Respecter la date limite d'utilisation.

Remarques concernant le stockage

Le médicament doit être conservé à des températures ne dépassant pas 25 °C.

Cadre légal

Les dispositions des ordonnances sur la radioprotection ainsi que l'ordonnance sur l'utilisation des sources radioactives non scellées doivent être respectées.
Évacuation des déchets radioactifs: l'évacuation des résidus non utilisés de solution radioactive doit être faite conformément aux exigences légales.

Numéro d'autorisation

52'538 Swissmedic (A)

Présentation

37 MBq (A)	148 MBq (A)	259 MBq (A)	370 MBq (A)	481 MBq (A)
74 MBq (A)	185 MBq (A)	296 MBq (A)	407 MBq (A)	
111 MBq (A)	222 MBq (A)	333 MBq (A)	444 MBq (A)	

Titulaire de l'autorisation

Heider AG
Picardiestrasse 3
5040 Schöftland

Fabricant

GE Healthcare B.V.
Den Dolech 2
5612 AZ Eindhoven
Pays-Bas

Mise à jour de l'information

Décembre 2008